مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
دوره ۶۴، شماره ۱، فروردین ۱۳۸۵، ۱۲-۲۰

بررسی اثر روی و سیستم گاباارژیک مغز موشهای صحرایی مبتلا به صرع بر اختلال رفتار

دکتر علیرضا شعبانزاده (استادیار)، دکتر سیدمرتضی کریمیان (استاد)، محمدرضا طاهری‌کته‌سری (کارشناسی ارشد)، علی احدی (کارشناس)
گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: در بیماران صرعی اختلالات عصبی رفتاری یکی از مهمترین علائم می‌باشد. بنابراین ارزیابی این اختلالات توسط مدل حیوانی ضروری بنظر میرسد. نقش عنصر روی در این اختلالات و همچنین ارتباط غلظت آن در سرم و هیپوکامپ می‌تواند در روشن شدن روشهای پیش‌گیری و درمانی کمک کننده باشد هدف اصلی این طرح ارزیابی اثر عنصر روی به تنهایی و ارتباط آن با میزان فعالیت سیستم گابا ارژیک می‌باشد.

روش بررسی: برای این منظور ۴۸ موش صحرایی نر سفید در ۶ گروه ۸ تایی به مدت ۲ ماه تحت رژیم روی و آب معمولی قرار گرفتند. به سه گروه اول آب معمولی و به سه گروه بعدی روی با غلظت ۲۴۸mg/lit در آب خوراکی داده شد.اختلالات رفتاری با استفاده از معیار بدرسون سنجیده شد. مقدار روی سرم با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی اندازه گیری گردید. القاء صرع و تشنج با استفاده از تزریق داخل صفاقی کلرید لیتیوم(۱۲۷ mg/kg) و بیست ساعت بعد از آن پیلوکارپین(۵۰ mg/kg) صورت گرفت. بعد از تزریق دوم سپس بلافاصله به گروه ۱ و ۴ نرمال‌سالین(۰/۱ CC)،به گروه ۲ و ۵ بیکوکولین(۱ mg/kg) و به گروه ۳ و ۶ پنتوباربیتال (۱۰ mg/kg) بصورت داخل صفاقی تزریق گردید.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان دهنده تشدید اختلالات رفتاری به موازات مصرف روی است. بیکوکولین موجب تشدید اثرات مذکور و پنتوباربیتال موجب تقلیل اثرات فوق گردید. مقدار روی سرم در گروههای مختلف تفاوت معنی‌داری نشان نداد

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که روی موجب تشدید اختلالات عصبی رفتاری گردیده که احتمالاً سیستم گاباارژیک در آن نقش دارد.

کلید واژه‌ها: روی، هیپوکامپ، گاباارژیک نورون، اختلالات عصبی رفتاری

زمینه و هدف

اختلالات رفتاری یا انواع صرع یک مشکل سلامتی در انسانها می‌باشند. بعد از انواع قلبی و مغزی سکته، صرع که یک اختلال نورولوژیک شایع در انسان است، بیشترین فراوانی را دارد (۱).

صرع به عنوان یک نامنظمی دوره‌ای سیستم عصبی به دنبال یک تخلیه ناگهانی شدید و بیمارگونه نورون‌های مغزی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

اتفاق می‌افتد. این تخلیه باعث اختلال در حس، از دست دادن هوشیاری، اختلال در عملکرد روانی، حرکات رفتاری یا ترکیبی از اینها می‌گردد (۲). علت بروز صرع مختلف می‌باشد و شامل صدمات نورونی، بدخیمی‌ها، عفونت‌ها و صدمات باقی مانده از دوران جنینی، اختلال مغزی متابولیک و استعداد ژنتیک می‌باشد (۳).

سیناپس‌های تحریکی نقش مهمی را در عملکردهای اساسی سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند. یک اختلال کوچک انتقالی در کارایی انتقالهای تحریکی یا در تعادل بین تحریک و مهار باعث اختلال رفتار می‌گردد. تغییرات دائمی در کارایی سیناپس‌های تحریکی یا تغییر در مدارهای تحریک راجعه موضعی می‌تواند باعث افزایش تحریک پذیری شده که صرع نامیده می‌شود (٤).

فرضیه دیگری بیان می‌کند که طبیعت باقی ماندن صرع پایدار به این دلیل است که تشنج طولانی باعث کاهش پیشرونده در مهار عملکرد GABA [۳] در هیپوکامپ شده و در نهایت باعث گسترش صرع پایدار می‌گردد (۵).

گیرنده GABA دارای یک محل تعدیلی حساس به روی می‌باشد. در واقع روی، یک مهار غیر رقابتی و کنترل آلوستریک غیر حساس به ولتاژ را روی عملکرد گیرنده گابا اعمال می‌کند (٦).گیرنده گابا A یک کانال یونی دریچه دار لیگاندی است که توسط یونهای کلراید عمل مدیاتوری مهاری سیناپسی خود را ایفا کرده و معمولاً هایپرپلاریزاسیون نورونی در سیستم عصبی مرکزی بزرگسالان ایجاد می‌کند.

کاتیونهای دو ظرفیتی فعالیت کانالهای یونی دریچه دار لیگاندی را که شامل مهار گیرنده $GABA_A$ است تعدیل می‌کنند. کاتیون روی دو ظرفیتی در سرتاسر مغز یافت می‌شود و بخصوص در نورون‌های فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ غلظت بیشتری دارد که در تشنج و صرع نمود پیدا می‌کند (۷) روی در بدن انسان بعد از آهن دومین فراوانی را دارد و محتوی کل روی بدن انسان حدود ۲/۳ میلی‌مول (g ۱/۵) در زنان و ۳/۸ میلی‌مول (g ۲/۵) در مردان می‌باشد و در همه اندامها، بافتها، مایعات و ترشحات وجود دارد و یک یون داخل سلولی است (۸).

روی و اختلال رفتار و صرع رابطه معماگونه‌ای نسبت به یکدیگر دارند. امروزه بعضی از محققان معتقدند که عنصر روی می‌تواند تشنج را در موشهای صحرایی القا نماید و این موضوع را بیان می‌کنند که رهایش مقادیر روی موجود در سلولها نقش عمده‌ای در ایجاد و پایداری فعالیت‌های صرعی دارا می‌باشد (۹). از طرفی دیگر بطور متفاوتی توسط محققان دیگری بیان می‌شود که ممکن است عنصر روی بعنوان یک میانجی عصبی مهاری باعث کاهش اختلال رفتار گردد (۹).

شناخت بیشتر راههای کنترل و عوامل موثر در پیشگیری از بروز حملات صرعی می‌تواند مثمر ثمر بوده راهگشایی برای فعالیت بیشتر این بیماران در زمینه‌های مختلف زندگی شود.

در این مطالعه سعی می‌شود که اثر عنصر روی را در بروز اختلال رفتار بررسی کرده و نیز ارتباط سطح روی سرم و هیپوکامپ در اختلال رفتارو بر سیستم گاباارژیک مورد ارزیابی قرار گیرد. امروزه در مورد اثر روی در اختلال رفتار نتیجه قطعی وجود ندارد. لذا ما در صدد آن هستیم که در حد توان در مشخص نمودن اثر این عنصر موثر باشیم.

بطور خلاصه هدف، بررسی اثرات تحریک و مهار گابا و نیز اثرات روی با غلظت بالا و غلظت استاندارد به تنهایی و یا همراه با داروهای موثر بر گابا در زمان ایجاد صرع و اختلال رفتار در موش‌های صرعی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه ٤٨ سر رات نر آلبینو تهیه شده از انستیتو پاستور در وزن۲۸۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. موشها در محیط با دمای ثابت۲±۲۰ درجه سانتیگراد و نیز رطوبت ثابت٤۰ درصد با دوازده ساعت تاریکی و روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند.

در شروع آزمایش ظروف آب توسط اسید نیتریک ۱۰ درصد شسته شده و سپس با آب مقطر آبکشی گردید. در هفته اول جهت عادت کردن همه موشها از آب معمولی استفاده گردید. در شروع آزمایش و نیز هر هفته موشها وزن شدند.

حیوانات بطور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۸ حیوان قرار گرفت هر گروه تحت رژیم آبی خاصی قرار داده شد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

۱- به سه گروه اول آب معمولی داده شد که بعد از دو ماه بـه آنهـا بـه ترتیـب نرمـال سـالین (CC ۰/۱)، بیکوکـولین (۱mg/kg) و پنتوباربیتال (۱۰ mg/kg) بصورت تک دوز بعد از ایجاد صرع به طریق IP تزریق شـد. ۲- بـه رژیـم آب سـه گروه دوم روی به مقدار ۲٤۸ mg/lit اضافه شد که بعـد از دو ماه مصرف روی به سه گروه بعـد از ایجـاد صـرع بـه ترتیـب نرمـال سـالین، بیکوکـولین و پنتوباربیتـال بـا دوزهـای فـوق بصورت IP تزریق شد.در آخر هفته هشتم حیوانات از طریـق دارو به روش زیر مبتلا به صرع می‌شدند. تزریـق کلریـدلیتیوم ۱۲۷ mg/kg (۳ meq/kg) به داخل پریتوئن و سـپس بیسـت ساعت بعد تزریق ۵۰ mg/kg پیلوکارپین داخل پریتوئن انجام می‌گردید (۱۰).

پس از ایجاد صرع بلافاصله داروهـای ذکـر شـده در هـر گروه تزریق می‌شد. بعد از تزریـق دارو موشـها از نظـر بـروز رفتارهای تشنجی مورد بررسـی قـرار مـی‌گرفتنـد و براسـاس معیارهای استاندارد رفتارهای تشنجی و درجه‌بندی می‌شـدند. اختلالات تشنجی در طول سـاعت اول و دوم بعـد از تزریـق اندازه‌گیری می‌شد.

در طراحی آزمایش ترتیبی اتخاذ شد که در پایان آزمـایش برای هر موش مدت زمان مصرف روی بطور دقیق ۲ ماه باشد و این کار با تناوب زمان شروع مصـرف روی، انجـام شـد. در ضمن موشها هر هفتـه وزن مـی‌شـدند و مقـدار آب مصـرفی حاوی روی که آنها می‌خوردند اندازه گیری می‌شـد تـا اینکـه مطمئن شویم گروهی که روی مصرف می‌کنند با گروه کنتـرل از لحاظ وزن بدن و مقدار مصرف آب فرقـی بـا هـم نداشـته باشند.

اختلالات رفتاری طبق مدل بدرسون [۱] بـه صـورت زیـر درجه بندی می‌شدند:

۰) اختلال رفتاری مشاهده نشود

۱) فلکسیون اندام جلویی

۲) فلکسیون اندام جلویی به اضافه کاهش مقاومت نسـبت به فشار جانبی

۳) چرخش یکطرفه

٤) چرخش یکطرفه به اضافه کاهش سطح هوشیاری

بعد از مشاهده دو ساعته سر موشها با اسـتفاده از گیـوتین بریده می‌شد و خون حیوان داخل لوله آزمایش جمع می‌شد و بعد از سانتریفوژ کردن سرم جدا شـده و در ویـال دردار ۲ cc برای اندازه گیری روی آن جمع‌آوری می‌شد. سبس مغـز آنهـا بیرون آورده می‌شد. مغز را از وسط در سـطح سـاژیتال بـرش می‌دهیم. برای برداشتن هیپوکامپ از یـک نیمـه مغـز اسـتفاده کرده و بعد از برداشتن کورتکس، هیپوکامپ در زیر آن نمایان می‌گردد که آن را به آهستگی برش داده و برمی‌داریم.

هیپوکامپ جدا شده را له کرده و هموژنیزه می‌کنـیم بـرای اندازه گیری مقدار روی هپوکمـپ و سـرم از دسـتگاه جـذب اتمی استفاده می‌نماییم وبرای آماده‌سازی بافت جهت اسـتفاده در دستگاه مراحل زیر را اجرا می‌کنـیم و مـواد زیـر را بـه آن اضافه می‌نمائیم:

۱- ۵۰ میکرو لیتر از محلول اسید نیتریک اشباع

۲- ۱۰۰ میکـرو لیتـر از محلـول ۳٪ دی‌تیـزون در تتراکلریدکربن

۳- ۲۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ مولار آمونیوم دی‌هیدروژن فسفات

آمونیوم دی هیدروژن فسفات باعث افزایش ارتفـاع پیـک جذب روی می‌گردد. این عمل با اضافه کردن پتاسیم یا آمونیم سولفات و یا حتی سولفونیک اسیدها دیـده مـی‌شـود. اضـافه کردن این ماده باعث افزایش اثر دمـای خاکسـتر کـردن بـرای روی در محلول نمونه می‌گردد.

احتمال دارد که روی با آمونیوم دی هیدروژن فسفات وارد واکنش شده و $Zn3\ (Po4)_2$ را بسازد که یک ترکیب پایـدارتر نسـبت بـه سـایر ترکیبـات مثـل $Zn\ (NO3)_2$ ، ZnCl2 و $ZnSO_4$ می‌باشد.

نمونـه را بـه مـدت بیسـت دقیقـه و بـا دور چهـار هـزار سانتریفوژ کرده که محلول هوموژن جهت دادن به دسـتگاه بـه دست می‌آید برای انـدازه گیـری روی سـرم خـون حیـوان را داخل لوله آزمایش ریخته و سانتریفوژ کرده تـا سـرم آن جـدا شود. بعد سرم را جهت اندازه‌گیری توسط دستگاه جذب اتمی نگهداری می‌کنیم.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای کارهای آماری از نرم افـزار SPSS اسـتفاده گردیـد. اختلال رفتار با مدل بدرسون اندازه‌گیری می‌شد. از آنجایی که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

اطلاعات بدست آمده بصورت رتبه ای بوده برای انجام آنالیز آماری از تست Kruskal- Wallis و پست تست Mann-Whitney استفاده شده است. این تستها در آنالیز اطلاعات غیر پارامتریک استفاده می شود. برای مقدار روی سرم و بافت هیپوکامپ از ANOVA و تست بعد از آن یعنی توکی تست استفاده شده است.

یافته‌ها

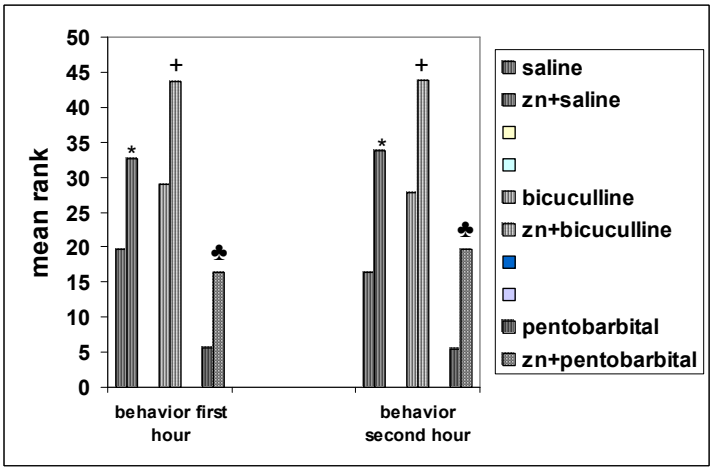
۴۸ موش صحرایی نر نژاد سفید تهیه شده از انستیتو پاستور در ٦ گروه هشت تایی در نظر گرفته شد. جهت بررسی اثر روی اختلال رفتار به سه گروه اول آب معمولی و به سه گروه بعدی آب محتوی روی با غلظت بالا در آب خوراکی داده شد. هدف این آزمایشات بررسی اثر مزمن روی بود. لذا براساس مقالات به مدت ۲ ماه به حیوانات از رژیم ذکر شده داده شد. پس از ۲ ماه تمامی ۴۸ موش به روشی که در روش کار اشاره شد صرعی شدند. پس از تشنجی شدن تمام گروهها مطابق گروه بندی که در سه گروه اول که آب معمولی دریافت می‌کردند به ترتیب سالین و بیکوکولین و پنتوباربیتال به داخل صفاق تزریق می‌شد تا اثر آنها مورد بررسی قرار گیرد. بعد از بررسی سر موشها توسط گیوتین جدا شده و خون موشها گرفته شده و جهت اندازه‌گیری روی سرم، مورد آزمایش قرار گرفت.

نمودار ۱ میزان اثر روی به تنهایی و روی + بیکوکولین و روی + پنتوباربیتال بر اختلال رفتار در طول ساعت اول و دوم بعد از ایجاد صرع را نشان می‌دهد. همانطوری که در این گرافها نشان داده شده است، روی میزان اختلال رفتار را در طول ساعت اول و ساعت دوم نسبت به کنترل بدتر کرده است و در تمام موارد اختلاف معنی دار بود ($P<۰/۰۵$) .

اثر آنتاگونیست گیرنده گابا A (بیکوکولین) و آگونیست گیرنده گابا A (پنتوباربیتال) بر میزان فعالیت گیرنده گابا مورد بررسی قرار گرفت که بر طبق نمودارهای شماره ۲و ۳ بیکوکولین باعث بدتر شدن و پنتوباربیتال باعث بهتر شدن در مقایسه با هم بر میزان اختلال رفتار در تمام موارد شده است .

بر طبق ۲ و گروه سالین و گروه بیکوکولین اختلاف معنی‌داری بغیر از رفتار ساعت دوم با هم نداشتند. یعنی اینکه بیکوکولین به تنهایی نتوانسته است تغییری در میزان اختلال رفتار ایجاد کند. هم چنین بر طبق این نمودارها گروه روی+سالین و روی+بیکوکولین در تمام موارد اختلاف معنی‌داری بغیر از تشنج ساعت اول داشتند ($P<۰/۰۵$) که این اختلاف حاکی از بدتر شدن گروه روی+بیکوکولین نسبت به گروه روی+سالین می‌باشد.

گروهی که پنتو باربیتال دریافت کردند نسبت به گروه روی+سالین در تمام موارد اختلاف معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) و طبق نمودار ۲ و میزان اختلاف رفتار در گروه پنتوباربیتال بهبود یافته بود و از مقدار و شدت آنها کاسته شده بود.



نمودار شماره ۱- اثر روی به تنهایی و روی+بیکوکولین و روی+پنتوباربیتال بر اختلال رفتار در طول ساعت اول و دوم در گروههای ۶ گانه

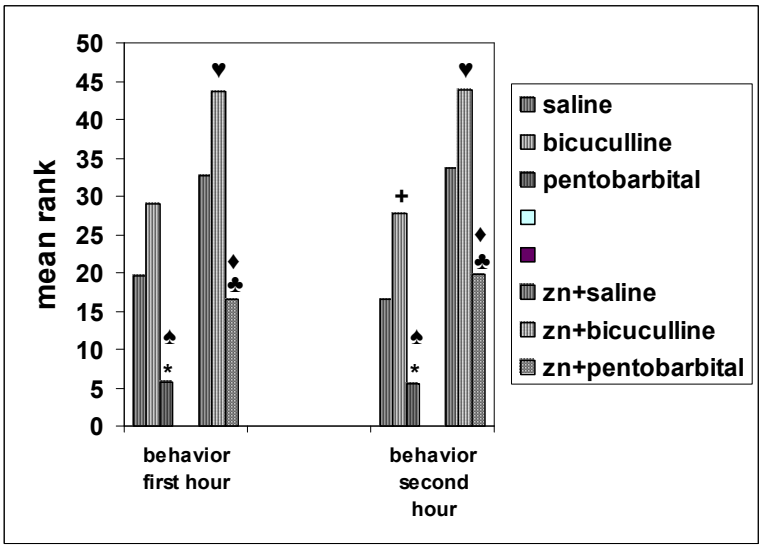
*: مقایسه با گروه سالین

+: مقایسه با گروه بیکوکولین

♣: مقایسه با گروه پنتوباربیتال

اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه ۸ عدد در هر گروه است

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]



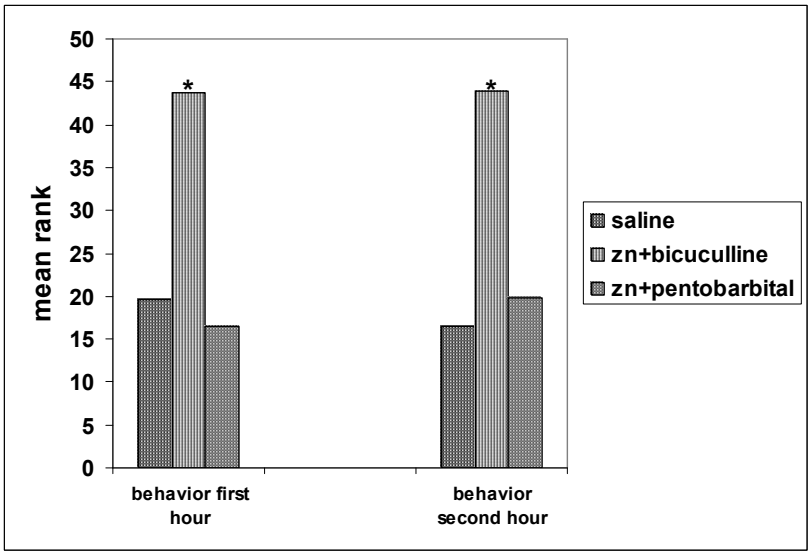
نمودار شماره ۲- اثر بیکوکولین و پنتوباربیتال بر اختلال رفتار در طول ساعت اول و دوم در گروههای ۶ گانه *،+: مقایسه با گروه سالین

♥،♣: مقایسه با گروه روی+ سالین

♠: مقایسه با گروه بیکوکولین اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه

♦: مقایسه با گروه روی+ بیکوکولین ۸ عدد در هر گروه است.

گروهی که بیکوکولین دریافت کرده‌اند نسبت به گروه پنتوباربیتال و گروهی که روی+ بیکوکولین دریافت کردند نسبت به گروه روی+ پنتوباربیتال در تمام موارد اختلاف معنی دار بود ($P<۰/۰۵$)و در گروههای بیکوکولین و روی+بیکوکولین اختلال رفتار بیشتر بوده است (نمودار شماره ۲). بر طبق نمودار شماره ۳ و در گروهی که روی+بیکوکولین دریافت کرده است نسبت به گروه سالین میزان شدت اختلال رفتار در ساعت اول و دوم در تمام موارد بسیار زیاد بوده است.



نمودار شماره ۳- اثر روی+بیکوکولین و روی+پنتوباربیتال بر اختلال رفتار در طول ساعت اول و دوم*،+: مقایسه با گروه سالین اطلاعات بصورت غیر پارامتریک و تعداد نمونه ۸ عدد در هر گروه است

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

مقدار روی سرم نشان داده شده است. در تمام گروهها مقدار روی سرم اختلاف معنی‌داری نسبت به هم نداشتند. مقدار روی در گروه روی+بیکوکولین حدود ۳۰ درصد بیشتر از سایر گروهها بود ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار نبود، گروه پنتوباربیتال و گروه روی+سالین در مقایسه با گروه سالین اختلاف معنی‌دار داشته‌اند که روی هیپوکامپ دراین گروهها در مقایسه با گروه سالین کاهش پیدا کرده است. مقدار روی در گروه سالین حدود ppm ۱۳۵ بوده که در همه گروههای باقیمانده به مقدار زیر ppm ۱۲۵ کاهش پیدا کرده است. ولی از میان اینها گروه پنتوباربیتال و گروه روی+سالین کاهش معنی‌داری نسبت به مقدار روی گروه سالین از خود نشان نداد.

بحث

اختلالهای رفتاری گروهی از اختلالات هستند که با تغییرات مزمن، عوده کننده و پارکسیمال فونکسیون نورولوژیک در اثر اختلال فعالیت الکتریکی مغز بوجود می‌آیند. برآورد می‌شود که بین ۲-۰/۵ درصد جمعیت جهان درگیر این بیماری هستند که می‌تواند در هر سنی روی دهد (۱۰). امروزه اغلب تحقیقات روی احتمال آشفتگی مداری در سیستم لیمبیک که در اختلال مهاری و افزایش تحریک پذیری صرع و اختلالهای رفتاری موثر است فوکوس کرده‌اند (۱۱).

شواهد از نقش گلوتامات در شروع و افزایش فعالیت تشنجی اختلالهای رفتاری حمایت می‌کند (٤). ثابت شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA و NMDA - NON دارای فعالیت ضد اختلالهای رفتاری می‌باشند (٤).

روی یک ماده معدنی اساسی به شمار می‌رود که با غلظت بالائی در هیپوکامپ به بخصوص آکسونهای فیبرخزه‌ای و نورونهای دانه دار شکنج دندانه‌ای دیده می‌شود. روی که در پایانه‌های فیبر خزه‌ای تجمع یافته است نقش مهمی در تنظیم نوروترانسمیترها در هیپوکامپ بر عهده دارد. به هر حال فعال شدن سلولهای دانه دار شکنج دندانه‌ای با تحریک الکتریکی باعث تسهیل برداشت و آزاد شدن روی از هیپوکامپ شده که نشانگر این است که برداشت مجدد متابولیک روی به تحریک الکتروفیزیولوژیک حساس می‌باشد (۱۲). فوکاهیرو و اتیو در تحقیقی که در سال ۱۹۹۰ در رابطه با بررسی میزان روی هیپوکامپ انجام دادند، نشان دادند که میزان روی هیپوکامپ در حیواناتی که روی با دوز بالا می‌گرفتند بیشتر از حیواناتی بود که روی را با دوز استاندارد یا کمتر از حد عادی استفاده می‌کردند (۱۲).آنها نشانه هایی از جهت گیری کاهش روی در گروهی که رژیم غذایی با روی کم مصرف می‌کردند در مقایسه با دو گروهی که از رژیم مناسب و بالاتر برخوردار بودند مشاهده کردند. این کاهش در نواحی هیپوکامپ دیده می‌شد اما در نواحی آمیگدال، پوتامن و سپتوم هیچ اختلافی وجود نداشت (۱۲).

فیبرهای خزه‌ای نورونهای دانه دار و شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ محتوی روی با غلظت بالا هستند (۱۳) محققین نشان دادند که موش‌هائی که با رژیم غذایی با روی کم تغذیه می‌شوند بطور مشخصی کاهش وزن بدن را در مقایسه با موشهایی که روی کافی و مناسب دریافت می‌کردند نشان داده‌اند. همچنین کندی رشد، بی‌اشتهایی، بلفاریت، ریزش مو، از دست دادن رنگدانه و کاهش فعالیت دیده می‌شود (١٤).

در نتایجی که ما در مطالعه خود بدان رسیدیم دیدیم که در گروهی که روی با غلظت بالا مصرف کرده‌اند نسبت به گروهی که آب معمولی مصرف کرده اختلال رفتار شدت بیشتری نشان می‌دهند که با نتایج و نسینگ و همکارانش در سال ۱۹۸۷ هماهنگی دارد. نتیجه دیگر بدست آمده اثر معنی دار اختلال رفتار در میزان روی مصرفی بود. حیواناتی که تشنج کرده بودند نسبت به حیواناتی که در آنها تشنج ایجاد نشده بود مقدار روی بیشتری داشتند (۱۵). در مطالعه ما بدین نتیجه رسیدیم که روی یک اثر توکسیک روی مغز موشهای صحرایی دارد بدین طریق که اختلالات رفتاری را تشدید می‌کند که با نتایج آصف و همکاران هماهنگی دارد آنها بدین نتیجه رسیدند که یون روی در پایانه‌های نورونی بوده و در حین فعالیت نورونی در فضای خارجی سلولی آزاد می‌گردد. افرایش سطح روی آزاد شده ضمن فعالیت شدید ممکن است که با صدمه توکسیک مشاهده شده ارتباط داشته باشد. یونهای روی با غلظت بالایی در فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ هستند. ثابت شده است که روی در طی تحریک هیپوکامپ بداخل فضای خارج سلولی آزاد می‌گردد (۱۶).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

در مطالعه ما میزان روی سرم در گروهی کـه آب معمـولی و در گروهـی کـه آب بـا روی بـالا مصـرف کردنـد تغییـر معنی‌داری نداشت. علت اینکه مقدار روی سرم چرا در مطالعه ما تغییر معنی‌داری، پیدا نکرد بدین طریق می‌توان توجیه کـرد که در بدن مکانیسم‌هایی وجود دارد که مقدار روی سرم را در حالت نرمال نگه می‌دارد. طبق مطالعه ریوس در هفته‌های اول پـس از گـرفتن روی بـالا در موشـهای صـحرایی مقـدار متالوتئونین در موکوس روده‌ای افرایش می‌یابد و روی زیـادی جذب می‌شود ولی اگر حدود پنج هفته این موشها رژیم روی بالا داشته باشند مقدار متالوتئونین روده‌ای باگروه کنتـرل یکـی شده و مقدار روی سرم این گروه با گروه کنترل یکی می‌شـود از آنجا که مدت زمان بررسی ما شـامل ۲ مـاه رژیـم محتـوی روی با غلظت بالا بوده است مقدار روی سـرم در هفتـه‌هـای اول بالا رفته و در آخر ۲ ماه پائین آمـده اسـت. کـه بـا نتـایج بدست آمده قبلی هماهنگی دارد (۱۵).

.طبق مطالعه ریوس در هفته‌های اول پـس از گـرفتن روی بـالا در موشـهای صـحرایی مقـدار متـالوتئونین در موکـوس روده‌ای افرایش می‌یابد و روی زیادی جذب می‌شود ولی اگـر حدود پنج هفته این موشها رژیم روی بالا داشته باشـند مقـدار متالوتئونین روده‌ای با گروه کنتـرل یکـی شـده و مقـدار روی سرم این گروه با گروه کنترل یکی می‌شود ولویتر ثابت کرد که روی از پایا نه‌های فیبرهای خزه‌ای در هیپوکامپ ضمن تشـنج آزاد می‌گردد (۱۷). ایمنزانـو در مطالعـه خـود بیـان کـرد کـه محتـوی روی در هیپوکامـپ و آمیگـدال بطـور مشخصـی در موش صرعی نسبت به گروه کنترل می‌باشد. بنابراین طبق نظـر آنها افزایش میزان روی می‌تواند در کاهش میزان و اخـتلالات رفتاری موثر باشد(۱۸و۱۹) این نتایج بدست آمـده توسـط مـا تفاوت دارد شاید یکی از علت‌های تفـاوت ایـن باشـد مـدت صرعی شدن طوری بوده که نگذاشته مقدار روی از پایانه‌هـای فیبرهای خزه‌ای هیپوکامپ آزاد شده و عمل توکسیک خـود را به انجام برسـاند بهرحـال اسـتنتاجات از نتـایج بدسـت آمـده توسط محققین فوق چون مکانیسم آن مشـخص نیسـت یـک فرضیه است و نمی تواند چندان قابل استناد باشد. آنچه مسـلم است پنتوباربیتال که به عنوان آگونیست گیرنده گابـا A عمـل می‌کند با تسهیل عملکرد این گیرنده موجب هیپرپلاریزاسـیون نورون بعلت ورود یون کلر بداخل سـلول گردیـده و از بـروز اختلال رفتار جلوگیری می‌کند (۲۲،۲۱،۱۰)

مکانیسم‌های یون روی بعنوان یـک ریسـک فـاکتور بـرای افزایش اختلال رفتاری ممکن است بصورت موارد ذیل باشد:

۱- خوراندن سولفات روی خـوراکی ، نورونهـای حـاوی روی را برای رهایش ذخیرشان از یون تحریک می‌کند و تولید یک محیط توکسیک برای نورونهای مجاور ، متابولیسم مغزی، از هم گسیختگی انتقال سـیگنال در مغـز و افـزایش ضـایعات مغزی می‌شود (۲۱،۲۰).

۲- قطعات اکسیژن فعال سـلولی بعـد از افـزایش غلظـت روی آزاد داخل سلولی افزایش می‌یابـد و در نتیجـه باعـث از دسـت دادن پتانسـیل غشـاء میتوکنـدریایی مـی‌شـود. کمبـود پتانسیل غشایی یک فاکتور اصلی برای کاهش سـاختن انـرژی سلولی و از دست دادن ATP می‌باشد. به این مکانیسم کاهش تولید ATP در فرآیند نورونی مرگ سلولی، بعد از هر افزایش غلظت روی آزاد داخل سلولی(۲۲،۲۳) منجر به آسیب دیدگی سلولی می‌شود.

۳- تعویض کننده بیکربنات سلول عصـبی (خـارج کننـده پروتون) بعد از افزایش غلظت روی خارج یـا داخـل سـلولی مهار می‌شود که در نتیجه هوموستاز پروتـون (اسـید) مختـل شده و PH داخل سـلولی کـاهش مـی‌یابـد. PH پـائین عمـل نورونها را مختل کرده و باعث نکروز عصبی می‌گردد. افزایش روی خارج سلولی هم چنین باعث اختلال عصـبی و افـزایش فرآیند و اختلالات رفتاری می‌شود (۲٤)

بعنـــوان نتیجـــه، در افـــزایش روی خـــارج ســـلولی، دپولاریزاسیون نورونی القاء می‌شود کـه ورود روی توکسـیک به هر دو طرف غشاء پلاسمایی از طریق کانال کلسیمی دریچه دار ولتـاژی (نـوع L , N) ، کانـال کلسـیمی درچـه دار آگونیستی و انتقال مدیاتوری تعـویض کننـده سـدیم- کلسـیم تسهیل می‌شود (۲۵) بعـد از افـزایش روی داخـل سـلولی در موارد بالا تعویض کننده بیکربنـات مهـار مـی‌شـود و اسـیدوز خارج سلولی بوجود می‌آیـد (۲٤). تجمـع یـون هیـدروژن در فضای خارج سلولی توسط بیکربنات بافر می‌شـود کـه تولیـد CO_2 و آب می‌کند که توسط انهیدراز کربنیک کاتالیز می‌شود.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که روی + بیکـوکولین در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

ایـن مطالعـه یـک نقـش ریسـک فـاکتوری داشـته و ارتبـاط معنی‌داری بین روی یا روی+بیکوکولین و اخـتلالات رفتـاری وجود دارد. عواملی که ذخایر روی پیش سیناپسـی و رهـایش روی را کاهش می‌دهند یک نقش آنتی ریسک فاکتوری ماننـد آگونیست گیرنده گابا A (پنتوباربیتال) دارنـد. بنـابر ایـن روی بعنوان عامل بدتر کننده رفتار نمی‌تواند در درمان و اخـتلالات رفتاری موثر باشد. آگونیست‌های گیرنده گابا A (پنتوباربیتـال) کاملاً قادر است که با اثـرات تخریبـی روی مقابلـه نمایـد. در مجموع نتیجه‌ای که از این مطالعه می شود بیان کرد اینست که روی یک اثر ریسک فاکتوری بـر اخـتلالات رفتـاری دارد کـه ایـن اثـر را آگونیسـت‌هـای گیرنـده گابـا مهـار مـی‌کننـد و آنتاگونیست‌های آن، آنرا تشدید می‌کنند کـه مـی‌توانـد دلیلـی باشد که روی با اثر بر ایـن سیسـتم عمـل خـود را بـه انجـام می‌رساند.

REFERENCES

1. Seyferied Thomas N; Glaser Gilbert H.A. Review of mouse mutants as models of epilepsy. Epilepsia. 1985:26:143-150.
2. Adams R.D; Victor M; Rapper A.H. Principles of neurology. Seventh Edition. Boston.MC Graw- hill. 1997. 605-608.
3. Kandel E.R; Schwartz J.H; Jessell T.M. Principles of Neural Science. Fourth Edition.New York: MC Graw – Hill 2000; 910-911.
4. Niedermeyel E. The epilepsia: diagnosis and management. Second Edition. Baltimere. Schwarzenberg. 1990. 83-85.
5. Kapur J; Macdonald R.L. Rapid seizure- induced Reduction of benzodiazepine and Zn sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA receptors. The J of Neuroscien: 1997.17: 1532- 1540.
6. Menzano E; Carlen P.L. Zinc deficiency and Corticosteroids in the pathogenesis of Alcoholic brain dysfunction – A Review. Alcoholism: Clin and experim Res .1994 .18: 892 – 901.
7. Fisher J.L. A histidine residue in the extracellular N-terminal domain of the GABA A receptor α_5 subunit regulates sensitivity to inhibition by zinc.Neuropharmaco. 2002. 42: 922-928.
8. Redwell W.S. Nutrition and diet therapy. Fourth Edition. St louis. Mosby. 1997. 223- 230.
9. Coulter D.A. Chronic epileptogenic Cellular alterations in the Limbic system after status epilepticus. Epilepsia 2000; 40 (suppl 1): 523-533.
10. Banerjee P; Olsen R.W; Snead O.C. Zinc inhibition of gama aminobutyric acid A receptor function is decerased in the cerebral cortex during pilocarpine induced status epilepticus. The J of pharmacol and experimented therapeutics .1999; 291:361-366.
11. Isselbacher K.J; Braunwald E; Wilson J.D; Martin J.B; Fauci A.S; Kasper D.L; Principles of internal Medicine. Thirteenth Edition. New york. McGraw Hill. 1994; 2223-2233.
12. Coulter D.A. Chronic epileptogenic celluar alterations in the limbic system after status epilticus. Epilepsia. 1999.40: 523-533.
13. Fukahori M; Itoh M. Effects of dietary zinc status on seizure suseptibility and hippocampal zinc content in the EL (epileptic) mouse. Brain Res. 1990. 529: 16-22.
14. Howell G.A; Welch M.G; Frederikson C.J; Stimulation – induced uptake and release of zinc in hipppcampal slices. Nature .1984. 308: 736-738.
15. Reeves P.G. Adaptation responses in rats to long–term feeding of high–Zinc diets: emphasis on intestinal metallothionein. The J of Nutritional Biochem. 1995; Volume 6. Issue 1: 48-54.
16. Assaf S.Y; Chung C.H; Yang G.Y. Release of endogenous Zn from brain tissue during activity. Nature. 1984. 308: 734- 736.
17. Wensink J; lenglet W.J; Xis R.D. The effect of dietary zinc deficiency on the mossy fiber zinc content of the hippocampus. Histochem. 1987.87:65-69.
18. Tang S.M; Shon C.H. Hair zinc and copper concentrant in patient with epilepsy. epilepsia. 1991. 24:94-97.
19. Ilhan A; Park K.H; Kalis s; Serum and hair trace element Levels in patients with epilepsy and healthy subjects: dose the antiepileptic therapy affect the element concentration of hair. Eur J Neurol. 1999.6:705-709.
20. Henkin R.I; Patten B.M. Asyndrome of acute Zinc loss. Arch Neuro. 1975. 32: 45- 751.
21. Minami A; takeda A; Yamaide R; Okun D. Relation ship between zinc and neurotransmitters released in to the amygdalar extracellular space. Brain Res. 2002 17. 936(1-2): 91-94.
22. Dineley K.E; Votyakova T.V; Reynolds I.J. Zinc inhibition of cellular energy production: implications for mitochondeia and neurodege-neration. J of Neurochem 2003. (3): 563 –570.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]

23. Rongel F; Schmid B; Elsaesser R. Antioxidants for CNS ischaemia and trauma expert their patients. Stroke. 2001; 11(6): 987-997.
24. Dineley K.E; Brocard J.B; Reynolds I.J. Elevated intracellular zinc and altered proton homeostasis in forebrain neurons. Nearoscien. 2002; 114 (2): 439-449.
25. Choi D.W. Zinc toxicity in the ischemic brain. Fourth Edition. St Louis Washington university school of medicine. 2000; 3-8.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-11]